

O TIPO DE MUTAÇÃO NO GENE MECP2 ESTÁ ASSOCIADO COM A SEVERIDADE DO QUADRO CLÍNICO DA SÍNDROME DE RETT



Síndrome de Rett...
Você conhece?

Este material se refere a uma tradução sintética e adaptada do artigo publicado no *Journal of Medical Genetics*, em fevereiro de 2014 (ver o rodapé desta página)¹.

COMO OS AUTORES

FUNDAMENTARAM O ESTUDO

A Síndrome de Rett (SR) é um distúrbio do desenvolvimento neurológico ligado ao cromossomo X, que afeta 1,09 em cada 10.000 meninas na faixa de 12 anos de idade e pode ser clinicamente dividida em forma típica e forma atípica.

A SR típica é caracterizada por desenvolvimento aparentemente normal até 6-18 meses de vida, quando habilidades manuais e linguísticas já adquiridas são perdidas e começam a se manifestar anormalidades na marcha e estereotípias manuais. Outros sintomas incluem disfunção respiratória, prejuízos no sono, sintomas autonômicos, retardo no crescimento, mãos e pés pequenos, e baixa resposta à dor. O diagnóstico de SR atípica é dado a indivíduos que exibem vários sintomas de SR, mas não exibem todos os critérios clínicos essenciais da SR típica.

As formas atípicas de SR incluem as formas menos graves e as formas mais graves da doença, a saber: a variante com fala preservada, a variante com crises convulsivas precoces, e a variante congênita. A variante com fala preservada foi descrita por Zapella em 1992, e inclui indivíduos levemente afetados que podem andar, falar e desenhar. Ao contrário, indivíduos com a variante congênita

nunca adquirem a habilidade de falar e apresentam dificuldade para sentar.

A SR representa, portanto, ampla variação de manifestações clínicas. Apesar da variedade fenotípica (isto é, da forma clínica da doença), mais de 95% das pessoas com SR típica e aproximadamente 75% dos casos de SR atípica apresentam uma mutação em apenas um gene: o *Methyl-CpG-binding protein 2* (MECP2).

O MECP2 se liga a citosinas metiladas no DNA, tanto para ativar quanto para reprimir a transcrição e contém três domínios funcionais:

- (1) um domínio ligado ao metil (DLM) no terminal-N que permite a sua ligação ao DNA;
- (2) uma sequência de localização nuclear que permite o tráfego do MECP2 até o núcleo; e
- (3) um domínio de repressão transcricional (DRT) que modula a transcrição dos genes.

Atualmente, 1.013 diferentes mutações do MECP2 já foram documentadas, resultando em 738 mutações isoladas de aminoácidos distribuídas entre esses três domínios². Dada a variabilidade fenotípica observada no SR, os autores deste artigo trabalham sobre a hipótese de que o grau de gravidade clínica seja secundário ao tipo de mutação no MECP2.

Vários grupos já relataram correlações genótipo-fenotípicas na SR, e tem havido consenso entre os pesquisadores em reconhecer que:

- (1) as mutações p.Arg133Cys, p.Arg294X, p.Arg306Cys e bloqueios na transcrição no sentido 3' (BI-Transcr-S3') são menos graves, e
- (2) as mutações p.Thr158Met, p.Arg168X, p.Arg255X, p.Arg270X e grandes deleções são mais graves.

¹ Cuddapah VA, Pillai RB, Shekar KV, Lane JB, Motil KJ, Skinner AS, Tarquino DC, Glaze DG, McGwin G, Kaufmann WE, Percy AK, Neul JL, Olsen ML. Methyl-CpG-binding protein 2 (MECP2) mutation type is associated with disease severity in Rett syndrome. *J Med Genet* 2014; 51:152-8.

² Acesse: <http://mecp2.chw.edu.au> para conhecer todas essas mutações.

Análises em larga escala de outros tipos de mutações do MECP2 associadas à sintomatologia clínica têm sido um grande desafio devido ao pequeno tamanho de amostras de pacientes, aos critérios variáveis de diagnóstico e à natureza transversal dos dados fenotípicos. Além disso, a SR atípica tem recebido relativamente pouca atenção devido aos pequenos grupos de pacientes.

Neste estudo, os autores procuraram superar alguns desses desafios ao analisar a maior amostra de indivíduos com SR avaliada até hoje, divididos de acordo com a forma típica ou atípica da doença, em diferentes momentos da evolução da doença.

Foram analisados os dados de 1.052 pessoas com mutações no MECP2, que foram examinadas em 4.940 diferentes consultas realizadas em hospitais terciários por médicos experientes, todos utilizando os mesmos critérios para o diagnóstico.

Os autores encontraram novas associações genótipo-fenotípicas tanto para a forma típica quanto para a forma atípica da SR, que demonstram que:

- a gravidade clínica aumenta com a idade na maioria dos tipos de mutações, e

- a deambulação (ou marcha), o uso das mãos e a idade ao início das estereotipias estão fortemente associados com a gravidade da doença.

O MÉTODO DE ESTUDO ADOTADO

PELOS AUTORES

Foram inicialmente recrutadas 1.052 pessoas que realizaram pesquisa molecular para alterações no MECP2, e que foram examinadas em mais de 4.940 consultas. Cerca de um quarto desses casos já havia sido previamente analisado e apresentado em publicações anteriores. Essas pessoas foram examinadas na Universidade do Alabama, Na Faculdade de Medicina de Baylor, no Centro de Genética Greenwood e no Hospital Infantil de Boston

(todos nos Estados Unidos) ou em consultas itinerárias realizadas pelos mesmos médicos.

Os autores utilizaram uma Escala de Gravidade Clínica que desenvolveram há mais de 10 anos com base em estudos previamente publicados. Em cada consulta, com a aplicação dessa escala, foi calculado o Escore de Gravidade Clínica (EGC) em 13 critérios:

- (1) idade de início de regressão,
- (2) crescimento físico,
- (3) crescimento cefálico,
- (4) independência para sentar,
- (5) deambulação (independente ou assistida),
- (6) uso das mãos,
- (7) escoliose,
- (8) linguagem,
- (9) comunicação não verbal,
- (10) disfunção respiratória,
- (11) sintomas autonômicos,
- (12) início de estereotipias e
- (13) crises convulsivas.

Dos 1.052 participantes que realizaram pesquisa para mutações no gene MECP2, 963 (91%) atendiam aos critérios clínicos para diagnóstico de SR típica ou atípica.

Para quem tiver interesse, os autores descrevem, no artigo original, como os dados foram tratados estatisticamente.

O QUE OS AUTORES ENCONTRARAM NO ESTUDO

Os resultados estão detalhadamente descritos em texto no artigo original. Para melhor compreensão desses achados, optamos por apresentá-los de maneira mais visual (ver páginas seguintes).

1.052 PACIENTES QUE REALIZARAM PESQUISA PARA MUTAÇÕES NO GENE MECP2

SR TÍPICA = 815 (77%)

SEM CRITÉRIOS CLÍNICOS
PARA SR = 89 (9%)

SR ATÍPICA = 148 (14%)

Média de idade ao diagnóstico:
 $4,1 \pm 4,5$ anos

Média de idade ao diagnóstico:
 $5,8 \pm 6,2$ anos

Média de idade no início do estudo:
 $9,9 \pm 8,9$ anos

Média de idade no início do estudo:
 $9,1 \pm 7,9$ anos

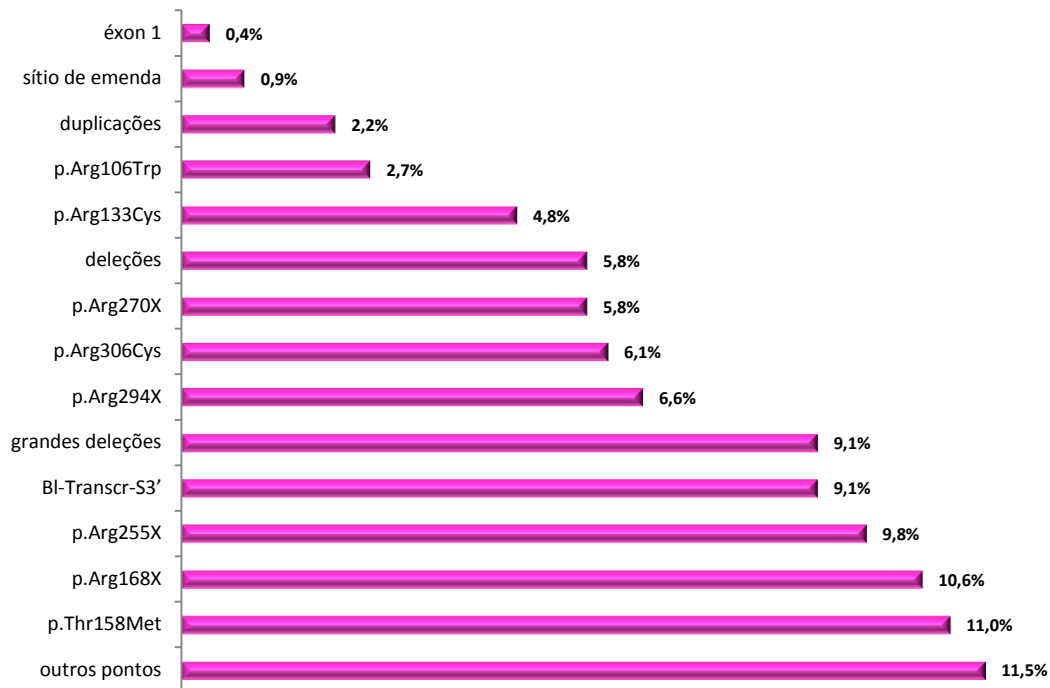
Ausência de mutações no MECP2:
4%

Ausência de mutações no MECP2:
24%

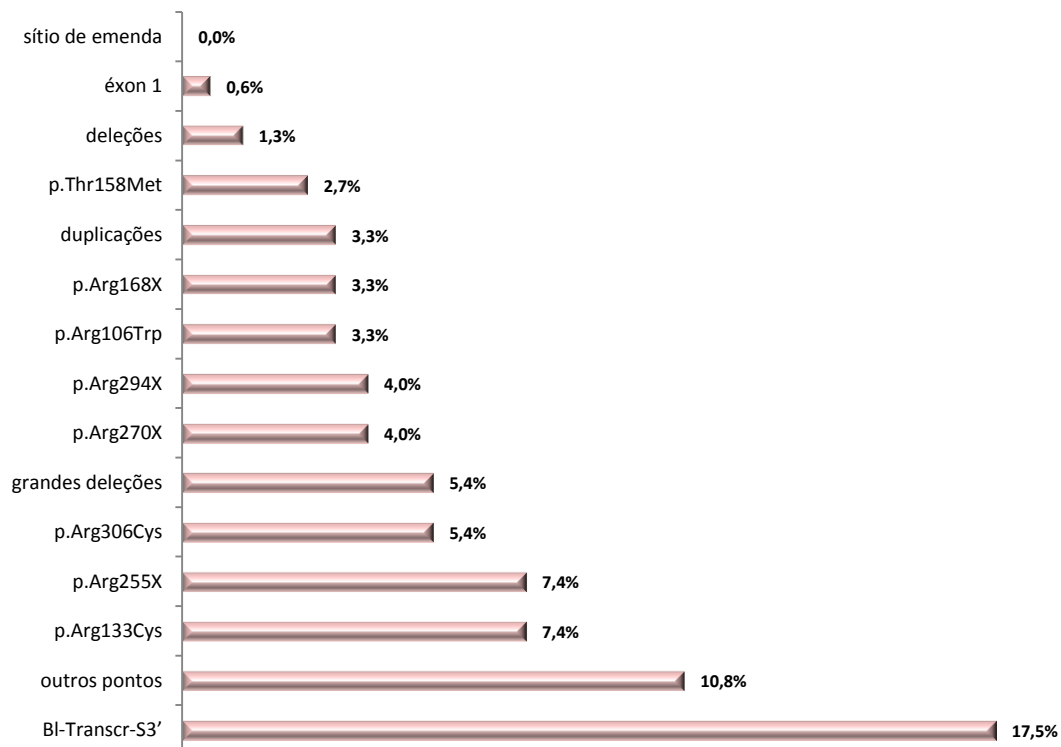
Presença de mutações no MECP2:
96%

Presença de mutações no MECP2:
76%

MUTAÇÕES ENCONTRADAS NA SR TÍPICA:

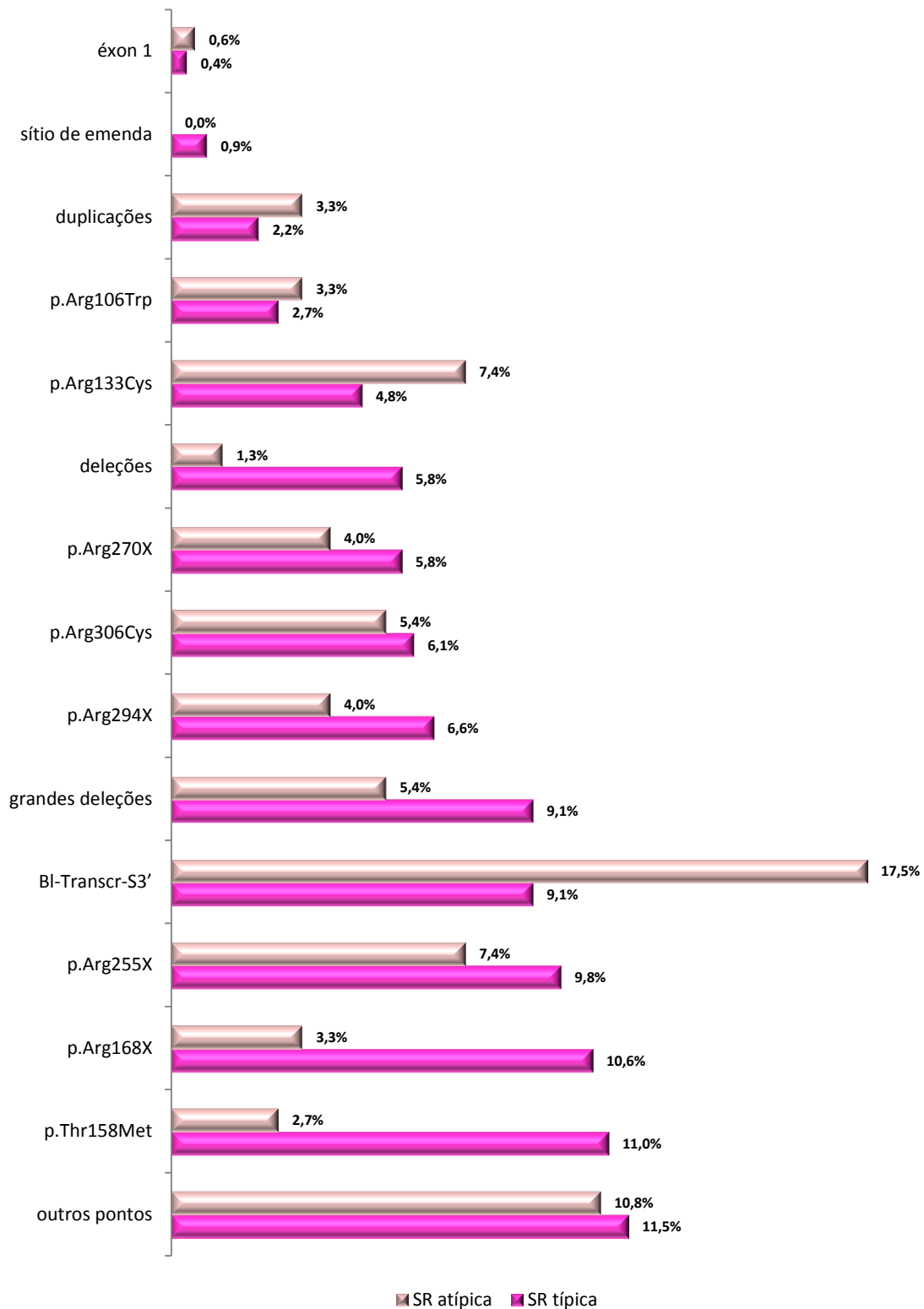


MUTAÇÕES ENCONTRADAS NA SR ATÍPICA:



Mutações em “outros pontos” incluem casos isolados de dezenas de diferentes mutações que, pela sua menor frequência, não puderam ser agrupadas em uma mutação de ponto específica.

MUTAÇÕES ENCONTRADAS NA SR TÍPICA E NA SR ATÍPICA (COMPARATIVO):



ESCORES DE GRAVIDADE CLÍNICA PARA CADA GRUPO DE MUTAÇÕES NO GENE MECP2 NAS FORMAS TÍPICA E ATÍPICA DA SR.

| Grupo de mutações | Médias dos Escores de Gravidade Clínica (EGC) | |
|-------------------|---|------------|
| | SR típica | SR atípica |
| p.Arg106Trp | 24,5 ± 5,8 | 25,3 ± 6,8 |
| p.Arg133Cys | 18,0 ± 6,2 | 13,4 ± 5,7 |
| p.Thr158Met | 23,4 ± 6,6 | 18,9 ± 5,9 |
| p.Arg168X | 25,7 ± 6,6 | 31,0 ± 3,6 |
| p.Arg255X | 25,2 ± 6,5 | 25,2 ± 6,8 |
| p.Arg270X | 25,6 ± 7,9 | 26,8 ± 4,2 |
| p.Arg294X | 19,1 ± 5,9 | 14,0 ± 8,6 |
| p.Arg306Cys | 19,0 ± 5,5 | 12,1 ± 7,1 |
| BI-Transcr-S3' | 21,3 ± 6,3 | 16,0 ± 8,0 |
| Deleções | 25,1 ± 7,0 | 17,6 ± 2,8 |
| Éxon 1 | 17,0 ± 8,3 | 9,8 ± 4,1 |
| Duplicações | 25,2 ± 7,9 | 33,5 ± 6,4 |
| Grandes deleções | 25,3 ± 6,8 | 28,3 ± 7,6 |
| Outros pontos | 21,7 ± 7,0 | 20,1 ± 8,7 |
| Sítios de emenda | 24,5 ± 5,4 | Sem casos |
| Sem mutações | 23,1 ± 8,8 | 25,4 ± 7,7 |

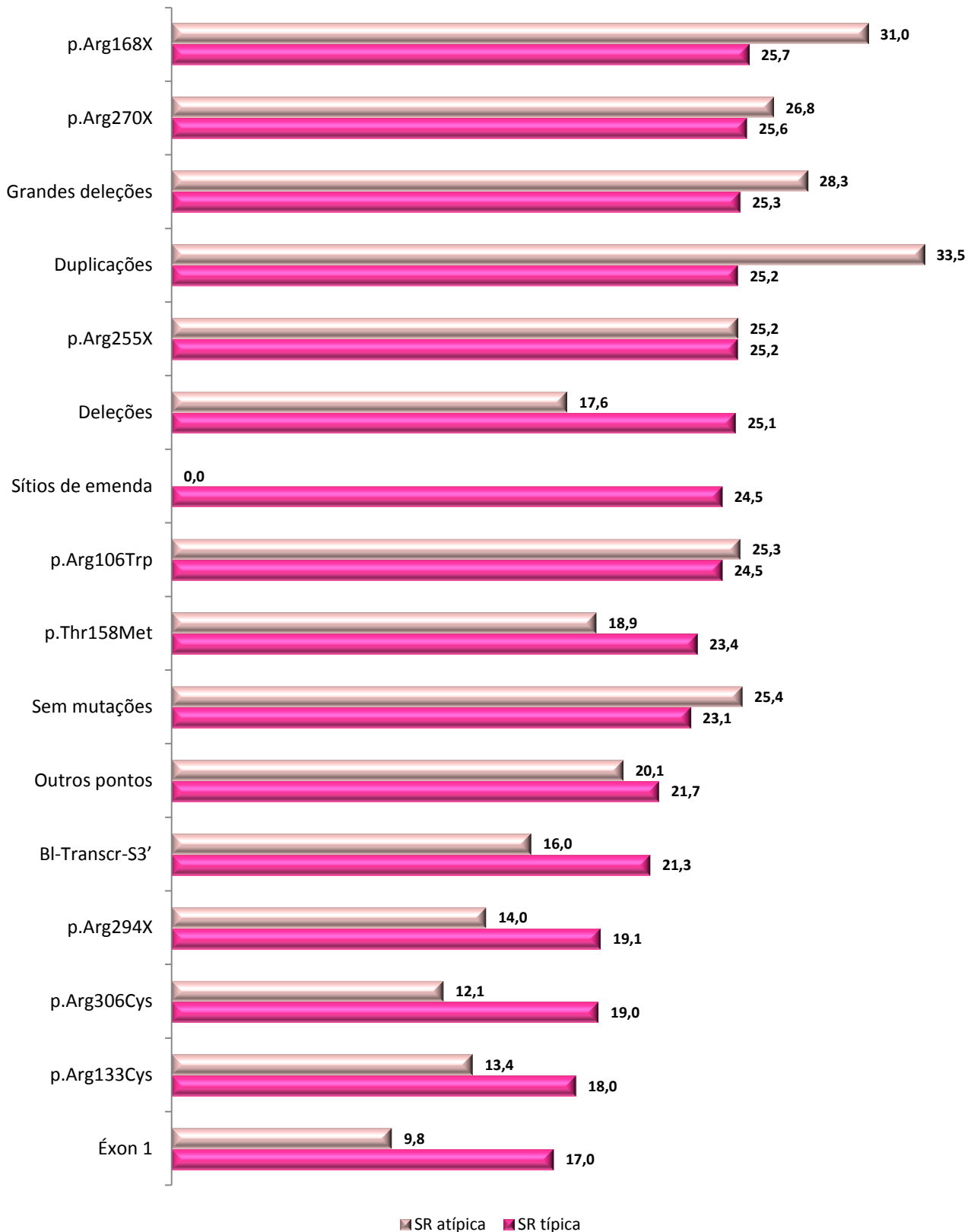
Na SR típica:

- EGCs mais baixos foram associados com as mutações em p.Arg133Cys, p.Arg294X, p.Arg306Cys, mutações no éxon 1, bloqueios da transcrição no sentido 3', e outras mutações de ponto;
- EGCs mais altos foram associados com mutações em p.Arg106Trp, p.Arg168X, p.Arg255X, p.Arg270X, mutações em sítio de emenda, nos casos de grandes deleções, duplicações e deleções menores;
- Gravidade intermediária da doença foi associada tanto com mutações em p.Thr158Met quanto com pacientes sem mutações no MECP2.

Na SR atípica:

- Mutações p.Arg133Cys, p.Arg294X, p.Arg306Cys e bloqueios da transcrição no sentido 3' foram associados a quadros menos graves;
- Mutações em p.Arg106Trp, p.Arg168X, p.Arg255X, p.Arg270X, duplicações, grandes deleções e ausência de mutações foram associadas a quadros mais graves.
- Mutações em p.Thr158Met, deleções e outras mutações de ponto representaram um grupo intermediário de menor gravidade da doença para SR atípica.

No geral, conforme os EGC médios, as mutações menos graves na SR típica foram ainda menos graves na SR atípica, e as mutações mais graves na SR típica, foram ainda mais graves na SR atípica, conforme ilustra a figura a seguir:



grupos: (1) um grupo menos grave (p.Arg133Cys, p.Arg294X e p.Arg306Cys) e (2) um grupo mais grave (p.Arg106Trp, p.Thr158Met, p.Arg168X, p.Arg255X e p.Arg270X).

⇒ No grupo de 0-4 anos de idade:

- o EGC médio foi de 16,8 para os casos com mutações em p.Arg133Cys, p.Arg294X e p.Arg306Cys;

- os casos de mutações em p.Arg106Trp, p.Thr158Met, p.Arg168X, p.Arg255X e p.Arg270X apresentaram EGC médio de 22,9.

Isso demonstra que mutações menos / mais graves começam com fenótipos menos / mais graves já no desenvolvimento precoce.

⇒ Nas pacientes com mais que 20 anos:

- nas mutações em p.Arg133Cys, p.Arg294X e p.Arg306Cys, o EGC médio aumentou de 16,8 para 21,8, que é semelhante à gravidade clínica das mutações mais graves na idade de 0-4 anos;

- nas mutações em p.Arg106Trp, p.Thr158Met, p.Arg168X, p.Arg255X e p.Arg270X, o EGC médio aumentou de 22,9 para 26,6.

Adicionalmente, casos de bloqueios da transcrição no sentido 3' apresentaram mudanças relacionadas à idade semelhantes à dos casos de mutações de ponto menos graves (incluindo p.Arg133cys, p.Arg294X e p.Arg306Cys), enquanto os casos de grandes deleções e de deleções foram mais similares às mutações de ponto mais graves.

Também foi encontrada associação positiva significativa entre os ESCs e a idade nos diferentes grupos específicos de mutações. Ou seja, os EGCs foram mais altos nos grupos de maior idade nos casos de:

- bloqueios da transcrição no sentido 3' ($p < 0,0001$),
- mutações em p.Arg133Cys ($p < 0,01$),
- mutações em p.Thr158Met ($p < 0,05$),
- mutações em p.Arg306Cys ($p < 0,001$),
- deleções ($p < 0,01$),
- grandes deleções ($p < 0,05$) e
- mutações no sítio de emenda ($p < 0,05$).

Entretanto, não houve qualquer associação significativa entre os EGCs e o grupo etário nos casos de mutações em p.Arg106Trp, p.Arg294X, duplicações, outras mutações de ponto e ausência de mutações no gene MECP2, o que significa dizer que a idade não é fator de agravamento da doença em pacientes com tais mutações.

Tempo da Doença versus Progressão da Doença

Uma vez que os participantes foram examinados em múltiplas consultas, também foram analisadas mudanças na gravidade clínica da SR ao longo do tempo.

Os EGCs aumentaram significativamente ao longo do tempo nos casos de:

- bloqueio da transcrição no sentido 3' ($p < 0,01$),
- mutações de ponto em p.Arg133Cys ($p < 0,01$),
- mutações de ponto em p.Thr158Met ($p < 0,05$),
- mutações de ponto em p.Arg168X ($p < 0,05$),
- mutações de ponto em p.Arg255X ($p < 0,01$),
- mutações de ponto em p.Arg270X ($p < 0,001$),
- mutações de ponto em p.Arg306Cys ($p < 0,01$) e
- deleções ($p < 0,01$).

Entretanto, os EGCs não aumentaram significativamente ao longo do tempo nos casos de mutações em p.Arg106Trp, p.Arg294X, éxon 1, duplicações, grandes deleções, outras mutações de ponto, mutações no sítio da emenda e nos casos de ausência de mutações no MECP2.

Características clínicas na SR típica

A análise dos EGCs revelou diferenças significativas nos tipos de mutação no MECP2 quando comparados os 13 componentes individuais. Na figura a seguir estão apresentados os escores médios de cada componente da escala de avaliação de gravidade. Em cada coluna relativa à característica clínica analisada, os grupos de mutações com menos gravidade clínica estão em azul, e os grupos afetados com maior gravidade clínica estão em vermelho.

| | Age of onset | Ambulation | Autonomic symptoms | Seizures | Hand use | Head growth | Independ. sitting | Language | Nonverbal commun. | Onset of stereotypies | Respiratory dysfunction | Scoliosis | Somatic growth | Most severe |
|--------------|--------------|------------|--------------------|----------|----------|-------------|-------------------|----------|-------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|----------------|--------------|
| Exon 1 | 2.6 | 1.1 | 0.5 | 0.5 | 1.9 | 0.7 | 0.5 | 2.7 | 1.4 | 2.0 | 1.3 | 0.4 | 1.2 | |
| p.Arg133Cys | 2.1 | 1.2 | 0.7 | 0.8 | 1.5 | 1.8 | 0.6 | 3.0 | 1.9 | 1.9 | 1.3 | 0.6 | 0.6 | |
| p.Arg306Cys | 2.1 | 1.5 | 0.6 | 0.5 | 1.7 | 2.0 | 0.5 | 3.0 | 1.9 | 2.0 | 1.5 | 0.6 | 1.0 | |
| p.Arg294X | 2.2 | 0.9 | 0.7 | 1.2 | 1.6 | 1.9 | 0.4 | 3.0 | 2.0 | 1.7 | 1.5 | 0.8 | 1.5 | |
| 3' Trunc | 2.4 | 2.2 | 0.9 | 0.8 | 1.7 | 1.6 | 0.9 | 3.0 | 1.8 | 1.9 | 1.4 | 1.6 | 0.7 | |
| Other Point | 2.4 | 2.1 | 0.8 | 0.9 | 1.9 | 2.0 | 1.0 | 3.1 | 1.7 | 2.1 | 1.3 | 1.3 | 1.0 | |
| No Mutation | 2.0 | 2.3 | 1.0 | 1.1 | 1.8 | 2.4 | 1.6 | 3.1 | 2.0 | 1.9 | 1.0 | 1.7 | 1.2 | |
| p.Thr158Met | 2.5 | 2.3 | 0.9 | 0.8 | 2.1 | 2.1 | 0.9 | 3.1 | 1.9 | 2.3 | 1.7 | 1.6 | 1.1 | |
| p.Arg106Trp | 2.6 | 2.7 | 1.0 | 0.9 | 2.2 | 2.4 | 1.4 | 3.2 | 1.8 | 2.3 | 1.3 | 1.7 | 1.0 | |
| Deletion | 2.8 | 3.4 | 0.9 | 0.7 | 2.1 | 2.0 | 1.6 | 3.1 | 2.0 | 2.3 | 1.4 | 1.6 | 1.0 | |
| Insertion | 2.6 | 3.1 | 0.9 | 0.9 | 2.3 | 2.7 | 1.7 | 3.0 | 2.0 | 2.3 | 1.2 | 1.4 | 1.2 | |
| p.Arg255X | 2.7 | 3.1 | 1.0 | 1.1 | 2.2 | 2.6 | 1.4 | 3.1 | 1.9 | 2.4 | 1.5 | 1.3 | 1.0 | |
| Large Del | 2.5 | 3.1 | 1.0 | 0.8 | 2.4 | 2.5 | 1.5 | 3.2 | 1.8 | 2.3 | 1.6 | 1.6 | 1.1 | |
| Splice Sites | 2.2 | 3.6 | 0.6 | 0.5 | 2.6 | 3.5 | 0.7 | 3.2 | 1.9 | 2.1 | 1.6 | 1.3 | 1.6 | |
| p.Arg270X | 2.6 | 2.9 | 0.9 | 0.8 | 2.5 | 2.7 | 1.5 | 3.2 | 1.9 | 2.6 | 1.3 | 1.5 | 1.3 | |
| p.Arg168X | 2.6 | 3.3 | 1.0 | 0.8 | 2.6 | 2.5 | 1.5 | 3.2 | 1.9 | 2.4 | 1.4 | 1.6 | 0.9 | Least severe |

Idade de manifestação dos primeiros sinais e sintomas: A idade à manifestação dos primeiros sintomas se mostrou relativamente tardia em indivíduos com mutações em p.Arg133Cys e sem mutações no MECP2, e mais precoce em indivíduos com mutações em p.Arg168X, p.Arg255X, deleções e grandes deleções.

Uso das mãos: O uso das mãos se mostrou mais preservado nos casos com truncamentos 3' e nas mutações de ponto em p.Arg133Cys, p.Arg294X e p.Arg306Cys, quando comparados com os casos de mutações em p.Arg168X, p.Arg270X e grandes deleções.

Sintomas autonômicos: Indivíduos com mutações em p.Arg306Cys tiveram número significativamente menor de sintomas autonômicos do que indivíduos com mutações em p.Arg168X e p.Arg255X.

Crises convulsivas: Crises convulsivas foram menos frequentes em casos de mutações em p.Arg306Cys, quando comparados aos casos de mutações em p.Arg255X e p.Arg294X.

Deambulação: A deambulação mostrou-se mais preservada em indivíduos com bloqueio da transcrição no sentido 3', mutações em p.Arg133Cys, p.Arg294X e p.Arg306Cys, quando comparados com aqueles com mutações em p.Arg168X, p.Arg255X e grandes deleções.

Crescimento cefálico: Houve menor desacele-

ração do crescimento cefálico em indivíduos com mutações em p.Arg294X e bloqueio na transcrição no sentido 3', e a maior desaceleração foi observada em indivíduos com mutações em p.Arg270X.

Sentar independentemente: Indivíduos com mutações em p.Arg294X e p.Arg306Cys mostraram maior suscetibilidade para sentar independentemente.

Início das estereotípias: Pessoas com mutações em p.Arg133Cys, p.Arg294X, p.Arg306Cys e bloqueio na transcrição no sentido 3' apresentaram começo mais tardio das estereotípias, especialmente quando comparadas com aquelas com mutações em p.Thr158Met, p.Arg168X, p.Arg255X e p.Arg270X.

Escoliose: A escoliose se mostrou menos grave em indivíduos com mutações p.Arg306Cys e mais grave em indivíduos com mutações em p.Thr158Met, e bloqueio na transcrição no sentido 3' e grandes deleções.

Crescimento físico: O índice de massa corporal foi mais alto no grupo de pessoas e bloqueio na transcrição no sentido 3' ($0,7 \pm 1,1$) e mais baixo nas pessoas com mutações em p.Arg294X.

Não foram observadas diferenças estatísticas entre os grupos de mutações na forma clínica típica da SR no que concerne às habilidades de linguagem, comunicação não verbal e disfunção respiratória.

Características clínicas na SR atípica

Na figura a seguir estão apresentados os escores médios de cada componente da escala de

avaliação de gravidade. Em cada coluna relativa à característica clínica analisada, os grupos de mutações com menos gravidade clínica estão em azul, e os grupos afetados com maior gravidade clínica estão em vermelho.

| | Age of onset | Ambulation | Autonomic symptoms | Seizures | Hand use | Head growth | Independ. sitting | Language | Nonverbal commun. | Onset of stereotypies | Respiratory dysfunction | Scoliosis | Somatic growth | |
|-------------|--------------|------------|--------------------|----------|----------|-------------|-------------------|----------|-------------------|-----------------------|-------------------------|-----------|----------------|--|
| p.Arg306Cys | 2.0 | 0.8 | 0.9 | 0.2 | 0.8 | 0.2 | 0.1 | 2.0 | 1.5 | 1.6 | 1.4 | 0.3 | 0.3 | |
| p.Arg133Cys | 2.1 | 1.2 | 0.3 | 0.1 | 1.1 | 1.4 | 0.5 | 2.0 | 1.6 | 1.4 | 0.8 | 0.3 | 0.5 | |
| p.Arg294X | 1.7 | 1.0 | 0.9 | 0.4 | 1.0 | 1.6 | 0.4 | 2.0 | 1.6 | 1.1 | 0.6 | 0.4 | 1.4 | |
| 3' Trunc | 2.1 | 2.3 | 0.6 | 0.5 | 1.3 | 1.2 | 0.7 | 2.3 | 1.5 | 1.9 | 0.6 | 0.6 | 0.4 | |
| p.Thr158Met | 2.6 | 2.2 | 0.8 | 1.2 | 1.4 | 0.9 | 0.7 | 2.1 | 1.2 | 2.2 | 1.4 | 1.4 | 0.7 | |
| Other Point | 2.0 | 2.8 | 0.6 | 1.0 | 1.6 | 1.6 | 1.7 | 2.7 | 1.9 | 2.2 | 0.9 | 0.9 | 0.3 | |
| p.Arg255X | 3.2 | 4.1 | 0.5 | 0.6 | 2.0 | 2.2 | 2.7 | 3.1 | 2.3 | 2.3 | 0.6 | 1.1 | 0.3 | |
| p.Arg106Trp | 3.1 | 4.5 | 1.1 | 1.2 | 2.0 | 1.3 | 2.3 | 2.9 | 1.7 | 2.8 | 0.9 | 0.7 | 0.7 | |
| No Mutation | 3.3 | 2.8 | 1.0 | 1.0 | 1.8 | 2.2 | 1.8 | 3.1 | 2.4 | 2.4 | 1.2 | 1.3 | 1.0 | |
| p.Arg270X | 2.7 | 4.2 | 1.2 | 0.9 | 2.7 | 2.4 | 2.4 | 3.1 | 1.6 | 2.7 | 1.4 | 1.2 | 0.5 | |
| Large Del | 3.3 | 4.5 | 1.1 | 0.4 | 2.5 | 2.2 | 3.6 | 3.1 | 1.7 | 2.5 | 1.3 | 1.7 | 0.4 | |
| Insertion | 3.8 | 4.2 | 1.3 | 0.3 | 2.0 | 2.0 | 3.6 | 2.9 | 2.2 | 2.4 | 1.4 | 3.1 | 1.1 | |
| p.Arg168X | 3.4 | 5.0 | 1.4 | 1.4 | 2.6 | 2.6 | 2.9 | 3.6 | 2.6 | 2.1 | 1.7 | 0.9 | 1.0 | |

Uso das mãos: Pessoas com mutações menos graves no gene MECP2 e com diagnóstico clínico de SR atípica apresentaram melhor uso das mãos do que as pessoas com mutações mais graves. O uso das mãos se mostrou mais preservado nos casos de mutações em p.Arg133Cys, p.Arg306Cys e bloqueio da transcrição no sentido 3', quando comparados com os casos de mutações em p.Arg168X, p.Arg270X e grandes deleções.

Sintomas autonômicos: Os sintomas autonômicos foram menos numerosos em pessoas com bloqueio da transcrição no sentido 3', e mais numerosos em pessoas com mutações em p.Arg168X e p.Arg270X.

Início das estereotípias: Mutações menos graves, incluindo mutações em p.Arg133Cys e p.Arg294X, apresentaram início mais tardio das estereotípias do que pessoas com mutações em p.Arg270X e ausência de mutações. Entretanto, apesar de a mutação em p.Arg106Trp ser considerada uma mutação mais grave, as pessoas com essa mutação apresentaram início mais tardio das estereotípias.

Linguagem e comunicação não verbal: Ao

contrário da SR típica, na SR atípica as habilidades de linguagem e comunicação não verbal foram correlacionadas com gravidade da doença. A linguagem se mostrou mais preservada nas pessoas com mutações em p.Arg106Trp, p.Arg133Cys, p.Arg306Cys e bloqueio da transcrição no sentido 3', quando comparadas com mutações em p.Arg168X, p.Arg155X, p.Arg270X, ausência de mutações e grandes deleções. Comunicação não verbal se mostrou significativamente menos comprometida em pessoas com bloqueio da transcrição no sentido 3' do que naquelas com mutações em p.Arg255X e ausência de mutações.

O QUE OS AUTORES COMENTARAM

O estudo englobou a maior amostra de pessoas com SR típica e SR atípica relatada até hoje, e foram identificadas novas e significativas associações entre mutações no MECP2 e desfechos fenotípicos. Os dados demonstraram que o padrão de mutação no MECP2 está fortemente associado com o fenótipo tanto na SR típica quanto na SR atípica. De modo geral, crianças com mutações

menos graves geralmente manifestam os primeiros sintomas com gravidade clínica relativamente baixa e são diagnosticadas mais tardiamente, enquanto o contrário é verdadeiro para crianças com mutações mais graves.

Os autores ressaltaram que, para a maioria dos padrões de mutação, **o quadro clínico agrava com o avanço da idade. Isso significa que, até o momento, o caráter progressivo da doença ainda é imutável.**

Na SR tanto típica quanto atípica, o uso das mãos e a idade de início das estereotipias foram as manifestações clínicas mais associadas com a gravidade geral da doença.

Por outro lado, na SR típica, a deambulação e a habilidade de sentar independentemente também foram associadas com a gravidade da doença, enquanto as habilidades de linguagem só foram associadas com a gravidade da doença na SR atípica. **Importante ressaltar que, entre os casos de SR atípica, estavam os casos de SR com fala preservada. Daí se tratar de resultado não surpreendente. Em outras palavras, as habilidades de linguagem permanecem muito comprometidas na imensa maioria de pacientes com SR, até o momento.**

Também observamos que o crescimento, as disfunções motoras e as disfunções comunicativas contribuem significativamente para gravidade clínica. Enquanto esses dados esclarecem as diferenças entre o padrão de mutações do MECP2, algumas pessoas com SR, individualmente, podem não seguir o curso “médio” da doença que foi apresentado. Ainda assim, os achados podem e devem ser usados como uma ferramenta prognóstica tanto para profissionais de saúde quanto para famílias.

Trata-se da primeira investigação com SR atípica desse tipo, e revela muitas novas correlações genótipo-fenotípicas. No geral, mutações menos graves na SR típica foram ainda menos graves na SR atípica, enquanto mutações mais graves na SR típica foram ainda mais graves na SR atípica. Desse modo, SR atípica representa as extremidades superior e inferior da gravidade fenotípica da SR típica.

Como na SR típica, também na SR atípica mutações em p.Arg133Cys, p.Arg294X, p.Arg306Cys e bloqueios da transcrição no sentido 3' foram relativamente menos graves, enquanto mutações em p.Arg106Trp, p.Arg168X, p.Arg255X, p.Arg270X, duplicações, grandes deleções e ausência de muta-

ção foram graves em SR atípica.

A análise dos casos de SR atípica também sugeriu que a deambulação estava mais afetada em pacientes com mutações graves, embora as associações encontradas não tenham se mostrado significativas.

Os dados confirmam vários estudos recentes em que se identificaram associações-chave entre o padrão de mutações no MECP2 e o fenótipo. Importante ressaltar que a maioria desses estudos tem concordado em correlacionar a gravidade da doença com determinadas mutações. Por exemplo, mutações em p.Arg133Cys, p.Arg294X, p.Arg306Cys e bloqueios da transcrição no sentido 3' vêm sendo identificados como mutações menos graves, com índices menores de gravidade clínica, determinados por diferentes escalas de gravidade clínica. Mutações em p.Arg106Trp, p.Arg168X, p.Arg255X, p.Arg270X, mutações no sítio de emenda, grande deleções, duplicações e deleções menores também foram identificadas como mutações associadas com curso mais grave da doença na SR típica. Mutações em p.Arg168X, p.Arg255X, p.Arg270X e grandes deleções já haviam sido anteriormente implicadas como mutações mais graves, e este estudo confirmou essa informação.

Enquanto relatos prévios concluíram que mutações em p.Thr158Met seriam mais graves, foi demonstrado neste estudo que, assim como o grupo sem mutações, mutações em p.Thr158Met são caracterizadas por um curso clínico da doença de gravidade intermediária. Esse último achado se alinha a um estudo que demonstrou que a gravidade das mutações em p.Thr158Met e em p.Arg168X é função do grau de diferenciação da inativação do cromossomo X (ICX).

Os pontos fortes do estudo incluem:

- (1) o fato de ser a maior amostra estudada até hoje,
- (2) a multiplicidade de consultas clínicas do mesmo paciente;
- (3) a avaliação clínica ter sido realizada sempre pelos mesmos seis médicos, experientes em SR;
- (4) o uso de critérios clínicos padronizados para diagnóstico e avaliação.

Por outro lado, embora a diferenciação da ICX venha sendo associada com a variabilidade fenotí-

pica observada na SR, ainda que não explique, por si só, a ampla variação na gravidade clínica, esse detalhe não foi analisado no estudo em pauta. Também já foi levantada a hipótese de que a ICX pode diferenciar fenótipos da SR típica para atípica, embora uma análise da diferenciação da ICX em participantes com SR típica e atípica tenha revelado níveis iguais em ambos os grupos. A conexão entre ICX e fenótipos na SR é complicada devido à metodologia de avaliação para ICX; tipicamente, a diferenciação da ICX é medida nos leucócitos circulantes. Entretanto, autores demonstraram que, em uma minoria dos casos, a diferenciação da ICX pode diferir em regiões diferentes do cérebro. Por exemplo, no cérebro de uma determinada pessoa com SR, a diferenciação do cromossomo-X mudou de 50:50% no córtex occipital para 24:76% no córtex temporal. Isso demonstra que a diferenciação da ICX no sangue pode não ser um indicador preciso de diferenciação no cérebro, uma vez que a diferenciação da ICX pode variar em diferentes regiões de um determinado cérebro.

Apesar de o uso de critérios clínicos padronizados para calcular a gravidade clínica tenha possibilitado consistência interna ao estudo, os EGCs não foram comparados com diferentes sistemas de pontuação. Por exemplo, alguns autores usaram as escalas Pineda, Kerr e WeeFIM, além do EGC empregado neste estudo, para calcular a gravidade clínica da doença. A escala utilizada neste estudo inclui crescimento, escoliose, comunicação não verbal e sintomas autonômicos, características que não são incluídas na escala Pineda. A escala de Kerr contém características adicionais, incluindo humor, distúrbios do sono e tônus muscular, que não foram incluídos na escala utilizada neste estudo. O sistema de pontuação utilizado neste estudo está mais próximo da escala de Percy, que também inclui alimentação e engatinhar. Adicionalmente, o sistema de pontuação utilizado neste estudo inclui “idade aos primeiros sintomas” e “idade ao início das estereotipias”, medidas que não mudam durante o desenvolvimento e que, por esse motivo, podem ter levado a uma subestimação de mudanças relacionadas com a idade na análise longitudinal aqui apresentada.

Por outro lado, deve-se ressaltar que os autores procederam à análises individual de cada um dos 13 componentes da escala de gravidade clínica utilizada, para SR tanto típica quanto atípica.

Neste estudo, as correções para múltiplas comparações utilizadas representam limitação particularmente para a análise de SR atípica. Portanto, muitas das correlações genótipo-fenotípicas encontradas que envolvem mutações específicas ou o grupo de SR atípica deverão ser confirmadas em estudos com amostra maior.

Há importância minimamente tripla em determinar associações entre o padrão de mutação no MECP2 e gravidade clínica, a saber:

(1) associações genótipo-fenotípicas podem revelar pistas moleculares importantes sobre a função da proteína MeCP2;

(2) o entendimento das relações entre os padrões de mutação e a gravidade clínica da doença em geral poderá habilitar profissionais da saúde a aconselhar as pessoas de maneira mais robusta em relação ao prognóstico da doença; e

(3) a determinação da gravidade média e da variância entre as mutações permitirá que pesquisadores envolvidos na condução de ensaios clínicos ajustem os seus critérios de inclusão e os desfechos, com base na gravidade relativa.

De uma perspectiva biomolecular, está claro que a proteína MeCP2 se localiza no núcleo, onde funciona como regulador transcricional e se liga a ilhas de CpG no DNA. Para tanto, a proteína MeCP2 contém três domínios funcionais: (1) DLM, (2) um sinal de localização nuclear (SLN) e (3) DRT. Nesse sentido, p.Arg106Trp, que se localiza em DLM, leva a um fenótipo relativamente grave em SR típica e atípica. Isso pode ser secundário a uma ligação deficiente ao DNA metilado, levando a controle transcricional aberrante. Já p.Arg168X, p.Arg255X e p.Arg270X são todas mutações truncadas, sem SLN, que estão localizadas entre os aminoácidos 255-271. Portanto, essas mutações podem levar a um fenótipo mais grave devido à incapacidade de a proteína MeCP2 localizar o núcleo. Em contraste, p.Arg133Cys é uma mutação de ponto que pode permitir que algum funcionamento da proteína MeCP2 continue intacto, como evidenciado pela gravidade clínica menos grave. Em apoio a isso, publicação recente demonstrou que, enquanto a proteína MeCP2 com p.Arg133Cys não pode se ligar com a 5-hidroximetilcitosina para facilitar a transcrição, ela ainda pode se ligar à 5-metilcitosina para reprimir a transcrição. A mutação em Arg306Cys tanto (1) inibe a ligação do re-

ceptor nuclear correpressor, um repressor transcricional, à MeCP2, quanto (2) previne fosforilação dependente da atividade de T308, o que aumenta a transcrição. Enquanto essas interações desempenham importante papel na regulação transcricional, a gravidade clínica relativamente mais leve de pacientes com mutações em p.Arg306Cys sugere que esses não são os únicos mecanismos que regulam a função da proteína MeCP2.

O mais importante é esta análise de 815 par-

ticipantes com SR típica e 148 participante com SR atípica pode servir como ferramenta de orientação e cuidado de pessoas acometidas pela SR.

Ao explorar a sintomatologia específica a mutações individuais em SR típica e atípica, foi possível estabelecer correlações genótipo-fenotípicas, e, ainda que algumas pessoas com SR possam não seguir o curso clínico predito, esses dados devem, todavia, servir como orientação geral para clínicos e famílias.

Tradução do artigo original na íntegra: Maria Luisa Schwartzman

Adaptação: Silvana Santos